

## CHINAZOLINDERIVATE

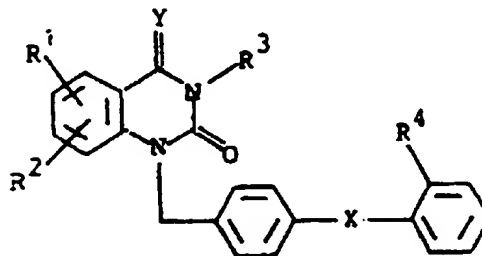
[71] Applicant: Merck Patent GmbH

[72] Inventors: Dorsch, Dieter;  
Mederski, Werner; Oßwald,  
Mathias; Schelling, Pierre; ...

[21] Application No.: DE4300912

[22] Filed: 19930115

[43] Published: 19940721



[Go to Fulltext](#)

[57] Abstract:

Neue Chinazolinderivate der Formel I [F1 worin R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup>, X und Y die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Salze zeigen angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können zur Behandlung von Hypertension, Aldosteronismus, Herzinsuffizienz und erhöhtem Augeninnendruck sowie von Störungen des Zentralnervensystems verwendet werden.

[51] Int'l Class: C07D40310 C07D23996 C07D23980 C07D23986  
C07D40312 A61K031505



①⑨ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 43 00 912 A 1**

②① Aktenzeichen: P 43 00 912.3  
②② Anmeldetag: 15. 1. 93  
②③ Offenlegungstag: 21. 7. 94

⑤① Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**C 07 D 403/10**

C 07 D 239/96  
C 07 D 239/80  
C 07 D 239/86  
C 07 D 403/12  
A 61 K 31/505  
// C07D 521/00  
(C07D 471/04,  
221:00)C07D 235:00  
(C07D 403/10,  
239:96)C07D 239:80,  
257:04 (C07D 403/12,  
239:96)C07D 239:80,  
257:04

DE 4300912 A 1

⑦① Anmelder:

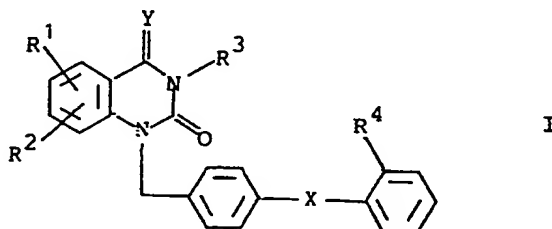
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦② Erfinder:

Dorsch, Dieter, Dr., 6105 Ober-Ramstadt, DE;  
Mederski, Werner, Dr., 6106 Erzhäusen, DE; Obwald,  
Mathias, Dr., 6144 Zwingenberg, DE; Schelling,  
Pierre, Prof. Dr., 6109 Mühlthal, DE; Beier, Norbert,  
Dr., 6107 Reinheim, DE; Luës, Ingeborg, Dr., 6100  
Darmstadt, DE; Minck, Klaus-Otto, Dr., 6105  
Ober-Ramstadt, DE

⑤④ Chinazolinderivate

⑤⑦ Neue Chinazolinderivate der Formel I

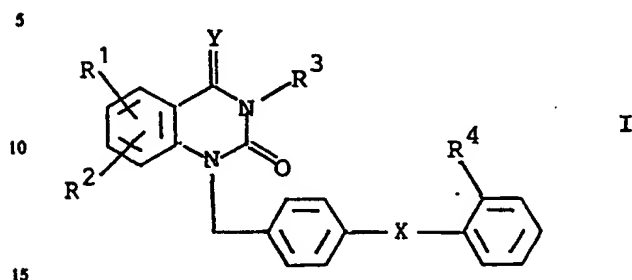


worin R<sup>1</sup> bis R<sup>4</sup>, X und Y die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Salze zeigen angiotensin II-antagonistische Eigenschaften und können zur Behandlung von Hypertonie, Aldosteronismus, Herzinsuffizienz und erhöhtem Augeninnendruck sowie von Störungen des Zentralnervensystems verwendet werden.

DE 4300912 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Chinazolinderivate der Formel I



worin

R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> jeweils H, A, C<sub>3</sub>–C<sub>7</sub>-Cycloalkyl-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>– oder C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkyl, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O oder S ersetzt ist,

20 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>–C<sub>10</sub>-Alkyl, worin eine CH<sub>2</sub>-Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann, C<sub>2</sub>–C<sub>10</sub>-Alkenyl, –C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>–CO–OR<sup>6</sup>, –C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>–Ar, –C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>–Het, –C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>–CH=CH–Ar, –C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>–CH=CH–Het, –C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>–CO–NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, –C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>–CO–R<sup>9</sup>, –C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>–O–CO–NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> oder –C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>–NR<sup>6</sup>–CO–NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,  
R<sup>4</sup> H, COOR<sup>6</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHCOR<sup>5</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> oder 1H–5-Tetrazolyl,

R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>-Alkyl, worin auch ein oder mehrere H-Atome durch F ersetzt sein können,

25 R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> jeweils H oder A,

R<sup>9</sup> H, A, Ar oder Het,

X fehlt, –NH–CO–, –CO–NH–, –O–CH(COOH)–, –NH–CH(COOH)–, –NA–CH(COOH),  
–CH=C(COOH), –CH=C(CN) oder –CH=C(1H–5-tetrazolyl)-,

Y O, S, (H,H), (H,A) oder (A,A),

30 A Alkyl mit 1–6 C-Atomen,

Ar eine unsubstituierte oder eine durch Hal, R<sup>5</sup>, OH, OR<sup>5</sup>, COOR<sup>6</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NHA, N(A)<sub>2</sub>, NHCOR<sup>5</sup>,  
NHCOOA, NHSO<sub>2</sub>R<sup>5</sup> und/oder 1H–5-Tetrazolyl monosubstituierte oder disubstituierte Phenylgruppe,

Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der auch  
mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann,

35 Hal F, Cl, Br oder I,

m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

sowie ihre Salze.

40 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

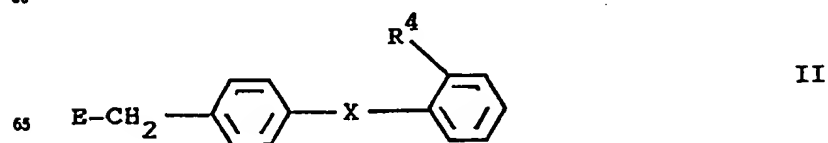
Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle  
pharmakologische Eigenschaften besitzen. Insbesondere zeigen sie angiotensin II-antagonistische Eigenschaften  
und können daher zur Behandlung der angiotensin II-abhängigen Hypertension, des Aldosteronismus, der  
Herzinsuffizienz und des erhöhten Augeninnendrucks sowie von Störungen des Zentralnervensystems einge-  
45 setzt werden, ferner von Hypertrophie und Hyperplasie der Blutgefäße und des Herzens, Angina pectoris,  
Herzinfarkt, Schlaganfall, Restenosen nach Angioplastie oder By-pass-Operationen, Arteriosklerose, Glauko-  
men, macularer Degeneration, Hyperurikämie, Nierenfunktionsstörungen, z. B. Nierenversagen, Nephropathia  
diabetica, Retinopathia diabetica, Psoriasis, angiotensin II-vermittelten Störungen in weiblichen Fortpflanzungs-  
organen, Wahrnehmungsstörungen, z. B. Demenz, Amnesie, Gedächtnisstörungen, Angstzuständen,  
50 Depression und/oder Epilepsie.

Diese Wirkungen können nach üblichen in vitro- oder in vivo-Methoden ermittelt werden, wie sie z. B. in der  
US-PS 4 880 804, der US-PS 5 036 048 und der WO 91/14367 beschrieben sind, ferner von A.T. Chiu et al., J.  
Pharmacol. Exp. Therap. 250, 867–874 (1989), und von P.C. Wong et al., ibid. 252, 719–725 (1990).

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin  
55 eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Herz-, Kreislauf- und Gefäßkrankhei-  
ten, vor allem von Hypertonie, Herzinsuffizienz und Hyperaldosteronismus.

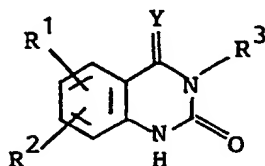
Gegenstand der Erfindung sind die Verbindungen der Formel I und ihre Salze sowie ein Verfahren zur  
Herstellung dieser Verbindungen sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel II



worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und R<sup>4</sup> und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel III



III

worin

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

oder

(b) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolisierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e) R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> in einen oder mehrere andere Reste R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

Vor- und nachstehend haben die Reste bzw. Parameter R<sup>1</sup> bis R<sup>9</sup>, X, Y, A, Ar, Het, Hal, m, n und E die bei den Formeln I und II angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat A 1—6, vorzugsweise 1, 2, 3, oder 4 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. Alkenyl steht vorzugsweise für Vinyl, 1- oder 2-Propenyl, 1-Butenyl, ferner 1-Pentenyl oder 1-Hexenyl.

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch J.

Ar ist vorzugsweise Phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Difluormethoxyphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethoxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Dimethylaminophenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidophenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylamino-phenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylamino-phenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonamidophenyl, o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-phenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2-Fluor-4-nitro-phenyl, 2-Fluor-6-nitro-phenyl, 2-Chlor-4-nitro-phenyl, 2-Chlor-6-nitrophenyl, 2-Ethoxycarbonyl-4-fluor-phenyl, 2-Ethoxycarbonyl-6-fluor-phenyl, 2-Chlor-4-ethoxycarbonyl-phenyl, 2-Chlor-6-ethoxycarbonyl-phenyl, 2-Fluor-4-methoxycarbonyl-phenyl, 2-Fluor-6-methoxycarbonyl-phenyl, 2-Chlor-4-methoxycarbonyl-phenyl, 2-Chlor-6-methoxycarbonyl-phenyl. Von den monosubstituierten Phenylgruppen sind die in o-Stellung substituierten bevorzugt, von den disubstituierten die in 2,6-Stellung disubstituierten.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 1H-1-, 1H-5-, 2H-2- oder 2H-5-Tetrazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,5-Thiadiazol-3- oder -4-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Isindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 1H-1-, -2-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 3H-2-, -3-, -5-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-b]pyridyl, 1H-1-, -2-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl, 3H-2-, -3-, -4-, -6- oder -7-Imidazo[4,5-c]pyridyl.

In den Begriff "Het" eingeschlossen sind auch die homologen Reste, in denen der heteroaromatische Ring durch eine oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, A-Gruppen, vorzugsweise Methyl- und/oder Ethylgruppen substituiert ist, z. B. 3-, 4- oder 5-Methyl-2-furyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-furyl, 2,4-Dimethyl-3-furyl, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-thienyl, 3-Methyl-5-tert.-butyl-2-thienyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-3-thienyl, 2- oder 3-Methyl-1-pyrrolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Methyl-2-pyrrolyl, 3,5-Dimethyl-4-ethyl-2-pyrrolyl, 2-, 4- oder 5-Methyl-1-imidazolyl, 4-Methyl-5-pyrazolyl, 4- oder 5-Methyl-3-isoxazolyl, 3- oder 5-Methyl-4-isoxazolyl, 3- oder 4-Methyl-5-isoxazolyl, 3,4-Dimethyl-5-isoxazolyl, 4- oder 5-Methyl-2-thiazolyl, 4- oder 5-Ethyl-2-thiazolyl, 2- oder 5-Methyl-4-thiazolyl, 2- oder 4-Methyl-5-thiazolyl, 2,4-Dimethyl-5-thiazolyl, 3-, 4-, 5- oder 6-Methyl-2-pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Methyl-3-pyridyl, 2- oder 3-Methyl-4-pyridyl, 4-Methyl-2-pyrimidinyl, 4,6-Dimethyl-2-pyrimidinyl, 2-, 5- oder 6-Methyl-4-pyrimidinyl, 2,6-Dimethyl-4-pyrimidinyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzofuryl, 2-Ethyl-3-benzofuryl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-2-benzothienyl, 3-Ethyl-2-benzothienyl, 1-, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Methyl-3-indolyl, 1-Methyl-5- oder 6-benzimidazolyl, 1-Ethyl-5- oder 6-benzimidazolyl.

Die Gruppen —C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>— und C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>— sind vorzugsweise geradkettig und stehen somit bevorzugt für CH<sub>2</sub>—,

ferner für  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_4-$ ,  $-(\text{CH}_2)_5-$  oder  $-(\text{CH}_2)_6-$ , aber auch z. B. für  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$  oder  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ . Der Parameter n kann bevorzugt auch 0 sein, so daß die Gruppe  $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-$  fehlt.

Der Rest  $\text{R}^1$  ist dementsprechend vorzugsweise H, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Cycloalkyl mit 3–7 C-Atomen, insbesondere Cyclopropyl, ferner Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, weiterhin insbesondere Cyclopropylmethyl, 1- oder 2-Cyclopropylethyl, ferner Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Isobutoxy, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Propoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, 2-Ethoxyethyl, Methylthio, Ethylthio, Propylthio, Butylthio, Isobutylthio, Methylthiomethyl, Ethylthiomethyl, Propylthiomethyl, 2-Methylthio-ethyl, 3-Methylthiopropyl, 2-Ethylthioethyl.

Der Rest  $\text{R}^2$  ist vorzugsweise H oder hat bevorzugt die gleiche Bedeutung wie  $\text{R}^1$ .

Der Rest  $\text{R}^3$  ist vorzugsweise Alkyl, insbesondere A wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl oder Hexyl; Oxa-alkyl wie Methoxymethyl, 2-Methoxyethyl, Ethoxymethyl, 2-Ethoxyethyl, 2-tert-Butoxyethyl; Thia-alkyl wie Methylthiomethyl, 2-Methylthioethyl, Ethylthiomethyl, 2-Ethylthioethyl, 2-tert-Butylthioethyl; Alkenyl wie Vinyl, 1- oder 2-Propenyl; Carboxyalkyl wie Carboxymethyl, 2-Carboxyethyl, 3-Carboxypropyl; Alkoxy-carbonylalkyl wie Methoxycarbonylmethyl, Ethoxycarbonylmethyl, 2-Methoxycarbonyl-ethyl, 2-Ethoxycarbonyl-ethyl; Aryl wie Phenyl oder wie oben angegeben substituiertes Phenyl; unsubstituiertes oder einfach (vorzugsweise in o-Stellung) oder zweifach (vorzugsweise in 2,6-Stellung) substituiertes Aralkyl, insbesondere Benzyl, 1- oder 2-Phenylethyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Phenylbutyl, o-, m- oder p-Fluorbenzyl, o-, m- oder p-Chlorbenzyl, o-, m- oder p-Brombenzyl, o-, m- oder p-Methylbenzyl, o-, m- oder p-Ethylbenzyl, o-, m- oder p-Trifluormethylbenzyl, o-, m- oder p-Hydroxybenzyl, o-, m- oder p-Methoxybenzyl, o-, m- oder p-Ethoxybenzyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-benzyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)benzyl, o-, m- oder p-Carboxybenzyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylbenzyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylbenzyl, o-, m- oder p-Cyanbenzyl, o-, m- oder p-Nitrobenzyl, o-, m- oder p-Aminobenzy, o-, m- oder p-Methylaminobenzy, o-, m- oder p-Ethylaminobenzy, o-, m- oder p-Isopropylaminobenzy, o-, m- oder p-Dimethylaminobenzy, o-, m- oder p-Acetamidobenzy, o-, m- oder p-Pentanamidobenzy, o-, m- oder p-Trifluoracetamido-benzyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylamino-benzyl, o-, m- oder p-tert-Butoxycarbonylamino-benzyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylamido-benzyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonylamido-benzyl, o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-benzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorbenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlor-benzyl, 2-Chlor-6-fluor-benzyl, 2-Chlor-6-methyl-benzyl, 2-Fluor-6-trifluormethyl-benzyl, 2-Chlor-6-trifluormethyl-benzyl, 2-Fluor-6-carboxybenzyl, 2-Fluor-6-methoxycarbonyl-benzyl, 2-Fluor-4-nitro-benzyl, 2-Fluor-6-nitro-benzyl, 2-Fluor-6-amino-benzyl, 2-Chlor-4-nitro-benzyl, 2-Chlor-6-nitro-benzyl, 2-Chlor-6-amino-benzyl, 2-Ethoxycarbonyl-4-fluor-benzyl, 2-Ethoxycarbonyl-6-fluor-benzyl, 2-Chlor-4-ethoxycarbonyl-benzyl, 2-Chlor-6-ethoxycarbonyl-benzyl, 2-Fluor-4-methoxycarbonylbenzyl, 2-Fluor-6-methoxycarbonyl-benzyl, 2-Chlor-4-methoxycarbonylbenzyl, 2-Chlor-6-methoxycarbonylbenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethoxybenzyl; Het, z. B. wie oben angegeben; Het-alkyl, insbesondere 2- oder 3-Furylmethyl, 2- oder 3-Thienylmethyl, 5-Isoxazolylmethyl, 5-Methyl-3-isoxazolylmethyl, 2-, 3- oder 4-Pyridylmethyl, Pyrazinylmethyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinylmethyl, 3- oder 4-Pyridazinylmethyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzofurylmethyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienylmethyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolylmethyl; Het-CO-alkyl, insbesondere 2-Furoylmethyl, 2-Thenoylmethyl, Picolinoylmethyl, Nicotinoylmethyl, Isonicotinoylmethyl, Pyrazin-carbonylmethyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidin-carbonylmethyl, 3- oder 4-Pyridazin-carbonylmethyl, Benzofuran-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-carbonylmethyl, Benzothiophen-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-carbonylmethyl, Indol-2-, -3-, -4-, -5-, -6- oder -7-carbonylmethyl; Aryl-alkenyl wie 3-Phenyl-2-propen-1-yl, 3-p-Methoxyphenyl-2-propen-1-yl, 4-Phenyl-3-buten-1-yl; Het-alkenyl wie 3-(2-Thienyl)-2-propen-1-yl; Carbamoyl-alkyl wie Carbamoylmethyl, 2-Carbamoyl-ethyl; N-Alkyl-carbamoyl-alkyl wie N-Methyl-carbamoylmethyl, N-Ethyl-carbamoylmethyl, 2-(N-Methyl-carbamoyl)-ethyl; N,N-Dialkyl-carbamoyl-alkyl wie N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl, N,N-Diethylcarbamoylmethyl, 2-(N,N-Dimethylcarbamoyl)-ethyl, 3-(N,N-Dimethylcarbamoyl)propyl; gegebenenfalls fluoriertes Oxo-alkyl, insbesondere 2-Oxopropyl, 2-Oxobutyl, 3-Methyl-2-oxobutyl, 3,3-Dimethyl-2-oxobutyl, 3,3,3-Trifluor-2-oxopropyl, 3,3,4,4,4-Pentafluor-2-oxobutyl; unsubstituiertes oder substituiertes Benzoyl-alkyl, insbesondere Phenacyl (= 2-Oxo-2-phenylethyl), o-, m- oder p-Methylphenacyl, o-, m- oder p-Ethylphenacyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenacyl, o-, m- oder p-Methoxyphenacyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenacyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)phenacyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenacyl, o-, m- oder p-Carboxyphenacyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenacyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenacyl, o-, m- oder p-Cyanphenacyl, o-, m- oder p-Nitrophenacyl, o-, m- oder p-Aminophenacyl, o-, m- oder p-Acetamidophenacyl, o-, m- oder p-Trifluoracetamidophenacyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylamidophenacyl, o-, m- oder p-Trifluormethylsulfonylamidophenacyl, o-, m- oder p-(1H-5-Tetrazolyl)-phenacyl; durch Het substituiertes Oxo-alkyl, z. B. 2-(2-Thienyl)-2-oxoethyl, 3-(4-Pyridyl)-3-oxo-propyl; gegebenenfalls alkyliertes Aminocarbamoyloxy-alkyl, z. B. N,N-Dimethyl-carbamoyloxy-methyl, 2-(N,N-Dimethylcarbamoyloxy)-ethyl; gegebenenfalls alkyliertes Ureidoalkyl, z. B. Ureidomethyl, N-Methyl-ureidomethyl, N'-Methylureidomethyl, N',N'-Dimethyl-ureidomethyl, N, N',N'-Trimethylureidomethyl, 2-Ureido-ethyl. Von den substituierten Phenacylgruppen sind die in p-Stellung substituierten bevorzugt.

Der Rest  $\text{R}^4$  ist bevorzugt 1H-5-Tetrazolyl, ferner bevorzugt  $\text{COOH}$ ,  $\text{COOCH}_3$ ,  $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CN}$  oder  $\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ .

Der Rest  $\text{R}^5$  enthält bevorzugt 1, 2 oder 3 C-Atome und bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl, 2,2,2-Trifluorethyl oder 3,3,3-Trifluorpropyl. Falls eine Verbindung der Formel I zwei Reste  $\text{R}^5$  enthält, so können sie gleich oder voneinander verschieden sein.

Die Reste  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$  und  $\text{R}^8$  sind jeweils vorzugsweise H, ferner bevorzugt Methyl oder Ethyl.

Der Rest  $\text{R}^9$  ist vorzugsweise H, A wie Methyl oder Ethyl, oder Ar wie Phenyl.

Der Rest X fehlt vorzugsweise oder bedeutet vorzugsweise  $-\text{NH}-\text{CO}-$  oder  $\text{CO}-\text{NH}-$ .

Der Rest Y ist vorzugsweise O oder (H,H), aber auch S.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen – optisch-aktiven oder optisch-inaktiven – Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ii ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei Formel I angegebenen Bedeutungen haben, worin jedoch:

in Ia X fehlt;

in Ib X –NH–CO– bedeutet;

in Ic X –CO–NH– bedeutet;

in Id X –O–CH(COOH)– bedeutet;

in Ie X –NH–(CH(COOH)– bedeutet;

in If X –NH–CH(COOH)– bedeutet;

in Ig X –CH=C(COOH)– bedeutet;

in Ih X –CH=C(CN)– bedeutet;

in Ii X –CH=C(1H-5-tetrazolyl)– bedeutet.

Verbindungen der Formel Ia sind besonders bevorzugt.

Weiterhin sind bevorzugt:

Verbindungen der Formeln Ik sowie Iak bis Iik, die den Verbindungen der Formeln I sowie Ia bis Ii entsprechen, worin jedoch zusätzlich Y O oder (H,H) bedeutet;

Verbindungen der Formeln Il, Ial bis Ikl sowie Iakl bis Iikl, die den Formeln I, Ia bis Ik sowie Iak bis Iik entsprechen, worin jedoch zusätzlich R<sup>1</sup> H, A oder OA und R<sup>2</sup> H oder OA bedeutet;

Verbindungen der Formeln Im, Iam bis IIm, Ialm bis Iklm sowie Iaklm bis Iiklm, die den Formeln I, Ia bis Il, Ial bis Ikl sowie Iakl bis Iikl entsprechen, worin jedoch zusätzlich R<sup>4</sup> CN oder 1H-5-Tetrazolyl bedeutet.

Unter diesen sind diejenigen Verbindungen bevorzugt, worin R<sup>3</sup> A, C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-Oxaalkyl, C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>-Alkenyl oder CH<sub>2</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> bedeutet.

Weitere bevorzugte Gruppen von Verbindungen entsprechen der Formel I sowie den anderen vorstehend genannten Formeln, worin jedoch der Rest R<sup>3</sup>

(a) C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl,

(b) C<sub>2</sub>–C<sub>4</sub>-Alkenyl,

(c) C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>-Oxaalkyl, oder

(d) CH<sub>2</sub>CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> bedeutet.

Eine kleine ausgewählte Gruppe bevorzugter Verbindungen entspricht der Formel I, worin

R<sup>1</sup> H, C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkoxy,

R<sup>2</sup> H oder C<sub>1</sub>–C<sub>3</sub>-Alkoxy,

R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>-Alkyl, Vinyl, 2-tert.-Butoxyethyl oder N,N-Dimethylcarbamoylmethyl,

R<sup>4</sup> 1H-5-Tetrazolyl und

Y O oder (H,H) bedeutet

und

X fehlt.

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z. B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; insbesondere aber in der EP-A2-0 430 709 und in der US-PS 4 880 804) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III umsetzt. Besonders die Biphenylderivate der Formel I (worin X fehlt) sind auf diesem Wege gut erhältlich.

In den Verbindungen der Formel II bedeutet E vorzugsweise Cl, Br, I oder eine reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe wie Alkylsulfonyloxy mit 1–6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6–10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

Die Umsetzung von II mit III erfolgt zweckmäßig, indem man zunächst III durch Behandeln mit einer Base in ein Salz umwandelt, z. B. mit einem Alkalimetallalkoholat wie CH<sub>3</sub>ONa oder K-tert.-Butylat in einem Alkohol wie CH<sub>3</sub>OH oder mit einem Alkalimetallhydrid wie NaH oder mit einem Alkalimetallalkoholat in Dimethylformamid (DMF), und dieses dann in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem Amid wie DMF, N-Methylpyrrolidion oder Dimethylacetamid oder einem Sulfoxid wie Dimethylsulfoxid (DMSO), mit II umsetzt, zweckmäßig bei Temperaturen zwischen –20 und 100°, vorzugsweise zwischen 10 und 30°. Als Basen eignen sich auch Alkalimetallcarbonate wie Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oder K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oder Alkalimetall-hydrogencarbonate wie NaHCO<sub>3</sub> oder KHCO<sub>3</sub>.

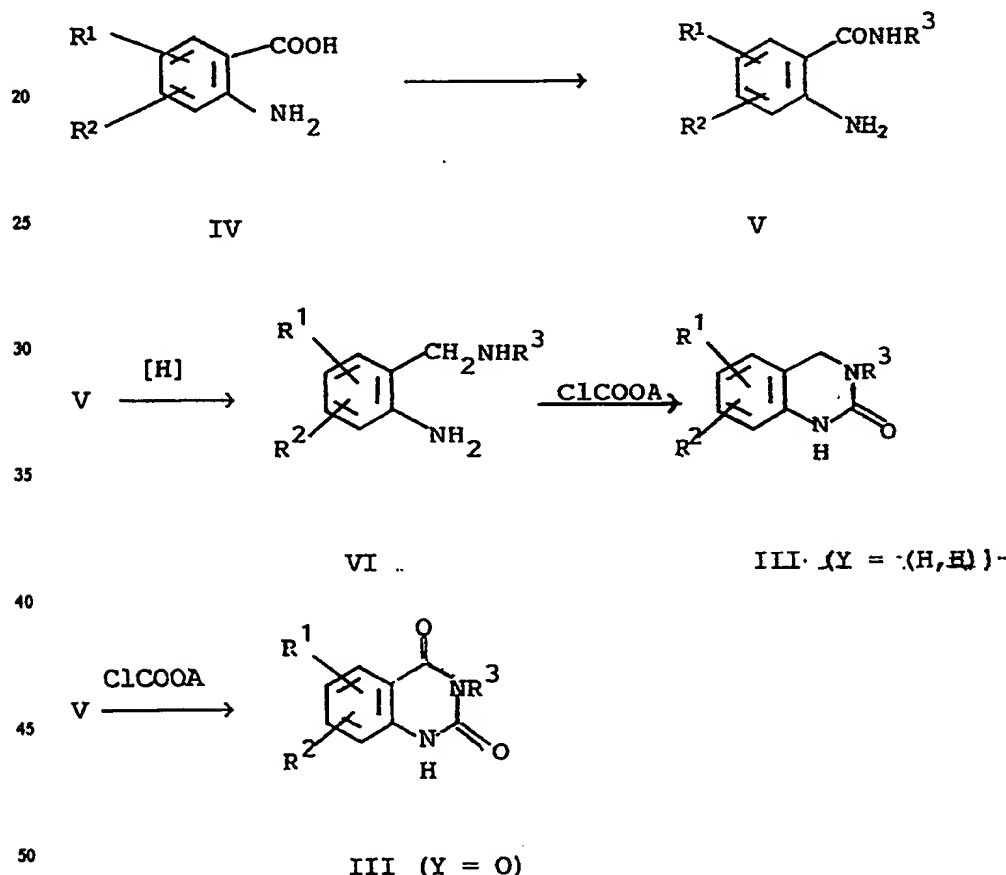
Man kann ferner eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden (z. B. hydrolysierenden) oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzen.

So ist es möglich, nach einer der angegebenen Methoden eine Verbindung herzustellen, die der Formel I entspricht, aber an Stelle einer 5-Tetrazolylgruppe eine in 1- oder 2-Stellung funktionell abgewandelte (durch

eine Schutzgruppe geschützte) 1H- oder 2H-5-Tetrazolylgruppe enthält. Als Schutzgruppen eignen sich beispielsweise: Triphenylmethyl, abspaltbar mit HCl oder Ameisensäure in einem inerten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. Ether/Dichlormethan/Methanol; 2-Cyanethyl, abspaltbar mit NaOH in Wasser/Tetrahydrofuran (THF); p-Nitrobenzyl, abspaltbar mit H<sub>2</sub>/Raney-Nickel in Ethanol.

5 Ferner kann man Carbonsäuren der Formel I, worin X = O — CH (COOH), —NH—CH (COOH), —NA—CH (COOH) oder —CH=C (COOH) bedeutet, erhalten durch Verseifung entsprechender Alkylester, z. B. mit NaOH oder KOH in wässriger Lösung mit oder ohne Zusatz eines inerten organischen Lösungsmittels wie Methanol, Ethanol, THF oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°, oder durch Hydrogenolyse entsprechender Benzylester, z. B. an Pd-Kohle bei Drücken zwischen 1 und 200 bar und bei Temperaturen

10 zwischen 0 und 100° in einem der angegebenen inerten Lösungsmittel.  
Die Ausgangsstoffe, insbesondere diejenigen der Formel II sind teilweise bekannt. Falls sie nicht bekannt sind, können sie nach bekannten Methoden in Analogie zu bekannten Stoffen hergestellt werden. Verbindungen der Formel III (Y = O oder (H,H)) sind z. B. erhältlich durch Reaktion von 2-Aminobenzoesäuren der Formel IV mit Aminen der Formel H<sub>2</sub>N—R<sup>3</sup> zu Amiden der Formel V, gegebenenfalls Reduktion zu Diaminen der Formel VI und Reaktion mit Chlorameisensäureestern:



Es ist ferner möglich, eine Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I umzuwandeln, indem man einen oder mehrere der Reste R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> in andere Reste R<sup>3</sup> und/oder R<sup>4</sup> umwandelt, z. B. indem man Nitrogruppen (z. B. durch Hydrierung an Raney-Nickel oder Pd-Kohle in einem inerten Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol) zu Aminogruppen reduziert und/oder freie Amino- und/oder Hydroxygruppen funktionell abwandelt und/oder funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppen durch Solvolyse oder Hydrogenolyse freisetzt und/oder Nitrilgruppen zu COOH-Gruppen hydrolysiert oder mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure, z. B. Natriumazid in N-Methylpyrrolidon oder Trimethylsinnazid in Toluol, zu Tetrazolylgruppen umsetzt.

60 So kann man beispielsweise freie Aminogruppen in üblicher Weise mit einem Säurechlorid oder -anhydrid acylieren oder mit einem unsubstituierten oder substituierten Alkyl-halogenid alkylieren, zweckmäßig in einem inerten Lösungsmittel wie Dichlormethan oder THF und/oder in Gegenwart einer Base wie Triethylamin oder Pyridin bei Temperaturen zwischen -60 und +30°.

65 Gewünschtenfalls kann in einer Verbindung der Formel I eine funktionell abgewandelte Amino- und/oder Hydroxygruppe durch Solvolyse oder Hydrogenolyse nach üblichen Methoden in Freiheit gesetzt werden. So kann z. B. eine Verbindung der Formel I, die eine NHCOR<sup>5</sup>- oder eine COOA-Gruppe enthält, in die entsprechende Verbindung der Formel I umgewandelt werden, die statt dessen eine NH<sub>2</sub>- oder eine COOH-Gruppe

enthält. COOA-Gruppen können z. B. mit NaOH oder KOH in Wasser, Wasser-THF oder Wasser-Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100° verseift werden.

Umsetzung von Nitrilen der Formel I (z. B. solche mit  $R^4 = CN$ ) mit Derivaten der Stickstoffwasserstoffsäure führt zu Tetrazolen der Formel I (z. B. mit  $R^4 = 1H$ -5-Tetrazolyl). Bevorzugt verwendet man Trialkylzinnazide wie Trimethylzinnazid in einem inerten Lösungsmittel, z. B. einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie Toluol bei Temperaturen zwischen 20 und 150°, vorzugsweise zwischen 80 und 140°, oder Natriumazid in N-Methylpyrrolidon bei Temperaturen zwischen etwa 100 und 200°.

Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z. B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z. B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Andererseits können Verbindungen der Formel I, die COOH- oder Tetrazolylgruppen enthalten, mit Basen (z. B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder -carbonat) in die entsprechenden Metall-, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, oder in die entsprechenden Ammoniumsalze umgewandelt werden. Die Kaliumsalze der Tetrazolylderivate sind besonders bevorzugt.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können zur Herstellung pharmazeutischer Präparate verwendet werden, indem man sie zusammen mit mindestens einem Träger- oder Hilfsstoff und, falls erwünscht, zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform bringt. Die so erhaltenen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z. B. orale oder rektale) oder parenterale Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalations-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat und andere Fettsäureglyceride, Gelatine, Sojalecithin, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Cellulose. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte oder Tropfen; von Interesse sind speziell Lacktabletten und Kapseln mit magensaftresistenten Überzügen bzw. Kapselhüllen. Zur rektalen Anwendung dienen Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate. Für die Applikation als Inhalations-Spray können Sprays verwendet werden, die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgasgemisch (z. B. Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabfolgt werden. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine, Diuretika, Antiphlogistika.

Die erfindungsgemäßen Substanzen werden in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Präparaten, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-PS 4 880 804 beschriebenen Verbindungen verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 1 mg und 1 g, insbesondere zwischen 50 und 500 mg pro Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,1 und 50 mg/kg, insbesondere 1 und 100 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfolungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel (dünnschichtchromatographisch); FAB = Massenspektrum, erhalten nach der "fast atom bombardment"-Methode, (M + H)<sup>+</sup>-Peak.

#### Beispiel 1

(a) Man versetzt eine Lösung von 2,47 g 3-N,N-Dimethyl-carbamoylmethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2,4-dion [Rf 0,53 (Ethylacetat/Methanol 9 : 1; FAB 248; erhältlich durch Reaktion von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion mit 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid in DMF in Gegenwart von NaH (18 Std. bei 20°)] in 35 ml DMF mit 1,25 g K-tert.-Butylat und rührt noch 1 Std. bei 20°, gibt 3,05 g 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäuremethylester hinzu, rührt 16 Stunden bei 20°, dampft ein, arbeitet wie üblich auf (gesättigte wässrige NH<sub>4</sub>Cl-Lö-



sung/Ethylacetat), chromatographiert an Kieselgel und erhält (2'-Methoxycarbonyl-biphenyl-4-methyl)-3-N,N-dimethylcarbamoyl-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion.

- (b) Ein Gemisch von 1 g des nach (a) erhaltenen Methylesters, 12 ml wässriger 2 n NaOH-Lösung und 48 ml Methanol wird 2 Std. gekocht, dann eingedampft. Man arbeitet wie üblich auf (wässrige Salzsäure bis pH 3/Dichlormethan) und erhält 1-(2'-Carboxy-biphenyl-4-methyl)-3-N,N-dimethylcarbamoylmethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion.

#### Beispiel 2

- 10 Analog Beispiel 1 erhält man aus 2,18 g 7-Ethyl-3-propyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on [IIIa; erhältlich durch Reaktion von 2-Amino-4-ethylbenzoesäure mit Propylamin/SiCl<sub>4</sub> in Pyridin zu 2-Amino-4-ethyl-N-propyl-benzamid (Öl), Reduktion mit Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid in siedendem Toluol zu N-(2-Amino-4-ethyl-benzyl)-N-propylamin (Öl) und Umsetzung mit Chlorameisensäureethylester in Pyridin] und 2,98 g 3-p-Brommethyl-phenyl-2-phenyl-acrylnitril [F. 178°; erhältlich durch Kondensation von p-Tolylaldehyd mit Phenylacetonitril in Gegenwart von C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>ONa in Ethanol zu 2-Phenyl-3-p-tolyl-acrylnitril (F. 61°) und Bromierung mit N-Bromsuccinimid in Dichlormethan] das 1-[p-(2-Cyan-2-phenylvinyl)-benzyl]-7-ethyl-3-propyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on.

#### Beispiel 3

- 20 (a) Analog Beispiel 1 erhält man aus 4'-Brommethyl-2-cyanbiphenyl mit IIIa: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-7-ethyl-3-propyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on; mit 3-Vinyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-3-vinyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion, F. 160°; mit 3-(2-tert-Butoxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-3-(2-tert-butoxyethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion, F. 187°; mit 3-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-3-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion, Rf 0,55 (Petrolether/Ethylacetat 2:8), FAB 439; mit 3-Propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-3-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion; mit 3-Propyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-3-propyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion; mit 3-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-3-(N,N-dimethylcarbamoylmethyl)-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dion; mit 3-Propyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on: 1-(2'-Cyanbiphenyl-4-methyl)-3-propyl-6-methyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on, FAB 394 [(M-H)<sup>+</sup>]; mit 3-Propyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-3-propyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on; mit 3-Propyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-3-propyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on; mit 3-p-Nitrophenacyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on: 1-(2'-Cyan-biphenyl-4-methyl)-3-p-nitrophenacyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on.

- (b) Ein Gemisch von 4,09 g der nach (a) erhaltenen Verbindung, 5 g Trimethylzinnazid und 100 ml Toluol wird 72 Stunden gekocht und dann eingedampft. Man nimmt den Rückstand in 100 ml methanolischer HCl auf, rührt 2 Stunden bei 20° und arbeitet wie üblich auf (gesättigte NaCl-Lösung/Dichlormethan). Chromatographie (Ethylacetat/Methanol 9:1) liefert 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-3-propyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on, F. 166°.

- Analog erhält man aus den unter (a) angegebenen 2'-Cyanbiphenyl-verbindungen die nachstehenden 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2,4-dione:

- 3-Vinyl-, F. 196°  
3-(2-tert-Butoxyethyl)-  
3-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-, F. 194°  
3-Propyl-7-methoxy-, FAB 469  
3-Propyl-6-methyl-  
3-(N,N-Dimethylcarbamoylmethyl)-6-methyl-  
sowie die nachstehenden 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-one:  
3-Propyl-6-methyl-3-Propyl-6-methoxy-, F. 100°  
3-Propyl-6,7-dimethoxy-, F. 118°  
3-p-Nitrophenacyl-

#### Beispiel 4

- (a) Analog Beispiel 1 erhält man aus IIIa und 4'-Brommethyl-2-(2-triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenyl das 1-[2'-(2-Triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-3-propyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-2-on.

(b) Das nach (a) erhaltene Produkt (1g) wird in 60 ml 4 n HCl in Dioxan gelöst und 16 Stunden bei 20° gerührt. Man dampft ein, arbeitet wie üblich auf und erhält [2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-3-propyl-7-ethyl-

1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on, F. 166°.

Analog erhält man aus den entsprechenden 2-Triphenylmethyl-2H-5-tetrazolyl-verbindungen die in Beispiel 3b angegebenen 1H-5-Tetrazolyl-verbindungen.

#### Beispiel 5

Eine Lösung von 1 g 1-[2'-(1H-5-tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-3-p-nitrophenacyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on in 20 ml Methanol wird an 0,3 g 5%iger Pd-Kohle bei 20° und Normaldruck bis zur Aufnahme der berechneten H<sub>2</sub>-Menge hydriert. Man filtriert den Katalysator ab, dampft ein und erhält 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-3-p-aminophenacyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on.

#### Beispiel 6

Eine Lösung von 2,82 g Trifluormethansulfonsäureanhydrid in 10 ml Dichlormethan wird bei -50 bis -60° zugetropft zu einer Lösung von 5,15 g 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-3-p-aminophenacyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on und 1,01 g Triethylamin in 30 ml Dichlormethan. Man läßt auf 20° erwärmen, gießt in verdünnte Essigsäure und erhält nach üblicher Aufarbeitung 1-[2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl]-3-p-trifluormethansulfonamido-phenacyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on.

Die nachstehenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen, die Wirkstoffe der Formel I oder ihre Salze enthalten.

#### Beispiel A: Tabletten und Dragees

In üblicher Weise werden Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt, die bei Bedarf mit einer üblichen Drageedecke auf Sucrosegrundlage überzogen werden:

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| Wirkstoff der Formel I      | 100 mg   |
| Mikrokristalline Cellulose  | 278,8 mg |
| Lactose                     | 110 mg   |
| Maisstärke                  | 11 mg    |
| Magnesiumstearat            | 5 mg     |
| Feinteiliges Siliciumdioxid | 0,2 mg   |

#### Beispiel B: Hartgelatine-Kapseln

Übliche zweiteilige Hartgelatine-Kapseln werden jeweils gefüllt mit

|                        |        |
|------------------------|--------|
| Wirkstoff der Formel I | 100 mg |
| Lactose                | 150 mg |
| Cellulose              | 50 mg  |
| Magnesiumstearat       | 6 mg   |

#### Beispiel C: Weichgelatine-Kapseln

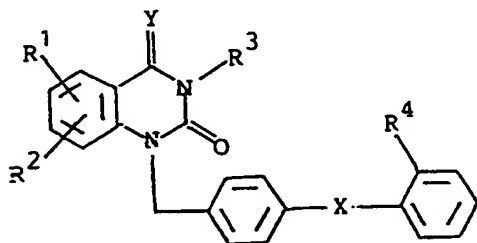
Übliche Weichgelatine-Kapseln werden mit einem Gemisch aus jeweils 50 mg Wirkstoff und 250 mg Olivenöl gefüllt.

#### Beispiel D: Ampullen

Eine Lösung von 200 g Wirkstoff in 2 kg 1,2-Propandiol wird mit Wasser auf 10 l aufgefüllt und in Ampullen gefüllt, so daß jede Ampulle 20 mg Wirkstoff enthält.

#### Patentansprüche

##### 1. Chinazolinderivate der Formel I



I

worin

$R^1$  und  $R^2$  jeweils H, A,  $C_3-C_7$ -Cycloalkyl- $C_nH_{2n}-$  oder  $C_1-C_6$ -Alkyl, worin eine  $CH_2$ -Gruppe durch O oder S ersetzt ist,

$R^3$   $C_1-C_{10}$ -Alkyl, worin eine  $CH_2$ -Gruppe durch O oder S ersetzt sein kann,  $C_2-C_{10}$ -Alkenyl,  $-C_mH_{2m}CO-OR^6$ ,  $-C_nH_{2n}Ar$ ,  $-C_nH_{2n}Het$ ,  $-C_mH_{2m}-CH=CH-Ar$ ,  $-C_mH_{2m}-CH=CH-Het$ ,  $C_mH_{2m}-CO-NR^6R^7$ ,  $-C_mH_{2m}-CO-R^9$ ,  $-C_mH_{2m}-O-CO-NR^6R^7$  oder  $-C_mH_{2m}-NR^6-CO-NR^7R^8$ ,

$R^4$  H,  $COOR^6$ , CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NHCOR^5$ ,  $NHSO_2R^5$  oder 1H-5-Tetrazolyl,

$R^5$   $C_1-C_6$ -Alkyl, worin auch ein oder mehrere H-Atome durch F ersetzt sein können,

$R^6$ ,  $R^7$  und  $R^8$  jeweils H oder A,

$R^9$  H, A, Ar oder Het,

X fehlt  $-NH-CO-$ ,  $-CO-NH-$ ,  $-O-CH(COOH)-$ ,  $-NH-CH(COOH)-$ ,  $-NA-CH(COOH)-$ ,  $-CH=C(COOH)-$ ,  $-CH=C(CN)$  oder  $-CH=C(1H-5-tetrazolyl)-$ ,

Y O, S, (H,H), (H,A) oder (A,A),

A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Ar eine unsubstituierte oder eine durch Hal,  $R^5$ , OH,  $OR^5$ ,  $COOR^6$ , CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ , NHA,  $N(A)_2$ ,  $NHCOR^5$ ,  $NHCOOA$ ,  $NHSO_2R^5$  und/oder 1H-5-Tetrazolyl monosubstituierte oder disubstituierte Phenylgruppe,

Het einen fünf- oder sechsgliedrigen heteroaromatischen Rest mit 1 bis 4 N-, O- und/oder 5-Atomen, der auch mit einem Benzol- oder Pyridinring kondensiert sein kann,

Hal F, Cl, Br oder I,

m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und

n 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeuten,

sowie ihre Salze.

2. a) 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-3-vinyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2,4-dion.

b) 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-3-propyl-7-ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on.

c) 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-3-propyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on.

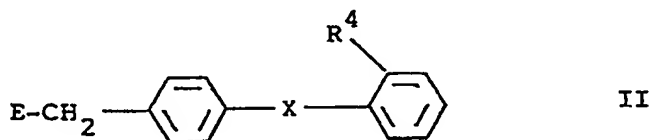
d) 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-3-propyl-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2-on.

e) 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-3-(N,N-dimethyl-carbamoylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2,4-dion.

f) 1-(2'-(1H-5-Tetrazolyl)-biphenyl-4-methyl)-3-propyl-7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-chinazolin-2,4-dion.

3. Verfahren zur Herstellung von Chinazolinderivaten der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel II

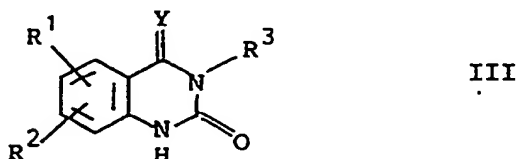


worin

E Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet und

$R^4$  und X die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einer Verbindung der Formel III



worin

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt

oder

(b) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man in einer Verbindung der Formel I einen oder mehrere Rest(e)  $R^3$  und/oder  $R^4$  in einen oder mehrere andere Reste  $R^3$  und/oder  $R^4$  umwandelt und/oder eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der

# DE 43 00 912 A1

Formel I nach Anspruch 1 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Bekämpfung von Krankheiten.

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.

8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -